

酸枣仁治疗脑小血管病并发抑郁症的 药理机制研究进展

张璇¹, 张慧², 王贤东¹, 赵晓燕¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 脑小血管病并发抑郁症是脑血管疾病常见的并发症之一, 以显著且持久的心境低落为核心特征, 伴随认知功能障碍、神经递质异常及脑结构与功能改变等病理表现, 对人们日常生活造成极大影响。酸枣仁作为中医治疗抑郁症常用中药, 其主要成分为黄酮、皂苷、生物碱及脂肪酸类, 该病属中医“郁病”的范畴, 主要病机脑络瘀滞, 情志失调进而肝失疏泄、脾失运化, 心火偏亢、气滞血瘀, 而酸枣仁具有养心益肝、宁心安神、敛汗生津之功效。该药药理作用十分广泛, 查阅相关文献, 发现酸枣仁可通过多靶点、多途径治疗脑小血管病并发抑郁症, 通过下丘脑-垂体-肾上腺轴抑制应激反应, 调控5-羟色胺等单胺类神经递质表达, 抑制神经炎症, 促进脑源性神经营养因子合成以保护神经元。现代药理作用表明其具有镇静安神、抗心律失常、抗氧化、提高免疫力、提高学习记忆能力、抗抑郁等作用。文章总结了酸枣仁中有效成分治疗脑小血管病并发抑郁症的药理机制, 为酸枣仁治疗脑小血管病并发抑郁症的中医药治疗及机制研究提供参考。

关键词: 脑小血管病; 抑郁; 酸枣仁; 药理机制; 研究进展

中图分类号: R285

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.01.014

Research Progress on the Treatment of Cerebral Small Vessel Disease Related with Depression with Cerebral Small Vessel Disease Related with Depression

ZHANG Xuan¹, ZHANG Hui², WANG Xiandong¹, ZHAO Xiaoyan¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Cerebral small vessel disease related with depression (CSVDD), is one of the common complications of cerebrovascular diseases, characterized by significant and persistent low mood as the core feature, accompanied by pathological manifestations such as cognitive dysfunction, neurotransmitter abnormalities, and brain structural and functional changes, which greatly affect daily life. Cerebral small vessel disease related with depression, a traditional Chinese medicine Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen) commonly used in the treatment of depression, contains flavonoids, saponins, alkaloids, fatty acids and other main components. This disease belongs to the category of “depression disease” in traditional Chinese medicine (TCM), with the main pathogenesis being cerebral collateral stasis, emotional disorders leading to liver Qi stagnation, spleen dysfunction, hyperactivity of heart fire, and Qi stagnation and blood stasis. Cerebral small vessel disease related with depression has the effects of nourishing the heart and liver, calming the mind, astringing sweat, and promoting fluid production. Its pharmacological actions are extremely extensive. Relevant literature review shows that cerebral small vessel disease related with depression can treat CSVDD through multiple targets and pathways, including inhibiting stress responses via the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, regulating the expression of monoamine neurotransmitters such as 5-hydroxytryptamine (5-HT), suppressing neuroinflammation, and promoting the synthesis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) to protect neurons. Modern pharmacological studies have demonstrated its effects of sedation and calming the mind, anti-arrhythmia, anti-oxidation, immunity enhancement, improvement of learning and memory abilities, and anti-depression. This article summarizes the pharmacological mechanisms of active components in cerebral small vessel disease related with depression for the treatment of CSVDD, providing a reference for TCM treatment and mechanistic research of cerebral small vessel disease related with depression in this field.

Keywords: cerebral small vessel disease; depression; Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen); pharmacological mechanism; research progress

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2023-JC-QN-0957); 咸阳市科技局项目(L2024-QCY-ZYYJJQ-Y04, L2024-QCY-ZYYJJQ-Y15, L2024-QCY-ZYYJJQ-X90); 咸阳市重点研发计划项目(L2023-ZDYF-SF-0446); 陕西中医药大学研究生教育教学改革创新项目(JGXC001); 国家重点研发项目(2020YFC2006904)

作者简介: 张璇(2001-), 女, 山西运城人, 硕士在读, 研究方向: 中西医脑血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 张慧(1978-), 女, 陕西咸阳市人, 教授、主任医师, 硕士, 研究方向: 中西医脑血管疾病的基础与临床研究。

脑小血管疾病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指各种病因影响脑内小动脉及其远端分支、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像、病理综合征^[1]。其临床表现多样,主要包括卒中、认知功能减退、步态异常、精神情感障碍和锥体外系症状。情感障碍主要表现为抑郁、焦虑和淡漠,CSVD通常与抑郁症有关^[3],脑白质高信号和灰质萎缩与情绪有着显著关系^[4],部分CSVD患者易出现神经精神症状。脑小血管病并发抑郁症(CSVDD)在CSVD患者中十分常见,WMH高信号导致抑郁症状的增加^[5]。该病发病机制复杂,所以其预防及治疗面临着极大的困难,多与神经递质机制、炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺、脑血流灌注异常、脑源性营养因子(BDNF)等有关^[6-9]。目前,抑郁症已成为全球疾病负担的第二种主要疾病,年轻人抑郁率急剧上升,尤其是女性^[10],仅有大约三分之一的抑郁患者可以在治疗后显著缓解^[11]。此病发病隐蔽、发病率逐年递增、治愈率低,易诱发更严重的躯体、心理疾病,严重影响人们的日常生活品质和身心健康,影响工作及社会参与,甚则危及其生命。

1 中医对CSVDD的认识

CSVDD属中医“郁病”的范畴,又称“癩病”“奔豚”“梅核气”“脏躁”“百合病”。涉及五脏六腑,主要在脑,与心、肝、脾、肾密切相关,主要病机为脑络瘀滞,情志失调进而肝失疏泄、脾失运化,心火偏亢、气滞血瘀。《黄帝内经》中首次提出“五郁”理论,这是早期描述郁病的记载^[12];《素问·逆调论篇》记载“胃不和则卧不安”,指出“膈满奔迫”等躯体症状与肺金功能失调相关,提出将情绪障碍与脏腑变化联系^[13];《素问·调经论篇》所述“血之与气,并走于上,则为大厥,厥则暴死,气复返则生,不返则死”^[14],指出气血上逆易引发中风,脑小血管病可导致脑部气血运行异常,气血失调,会导致精神情志改变;《千金方》认为中风“多由气血内虚,风邪外中”所致,强调了正气不足、外邪入侵在中风发病中的作用,CSVD患者易存在正气亏虚,导致脑部气血运行障碍,进而可能出现抑郁等精神症状;《景岳全书》中记载:凡五气之郁,则诸病皆有,此因病而郁也;至若情志之郁,则总由乎心,此因郁而病也,指出了情志因素在郁病发生发展的重要作用。

2 中药治疗CSVDD的优势

目前,治疗CSVDD的西药主要包括:抗血小板聚集药、降压药物、他汀类药物、胆碱酯酶抑制剂选择性五羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)、5-HT受体平衡拮抗剂(SARIs)和选择性五羟色胺和去甲肾上腺素双通道再摄取抑制剂(SNRIs)等^[15-16]。西药治疗CSVDD疗效确切,对患者症状改善有积极治疗作用,但在治疗过程中不良反应明显,易出现成瘾性,停药易复发,疲劳乏力、食欲不振、便秘、口干、性功能障碍等严重并发症^[17],且费用较高疗效有限,同时有研究表明,抗抑郁药物会增加中风复发的风险^[18],而中药酸枣仁可通过多靶点、多组分发挥作

用,中草药具有疗效高、毒性低、耐药性低且疗效更稳定等优点,在防治方面比西药更有优势,能起到治疗及控制的效果^[19]。所以,为了提高对该病的治疗疗效,以减缓病程的发展,降低患者痛苦,提高患者的生活质量,中医药在其中发挥着很大的优势。

3 中医对酸枣仁的解读

依照2020年版《中华人民共和国药典》^[20]所述,酸枣仁为鼠李科植物酸枣的干燥成熟种子,于秋季成熟采收,主要分布于河北、辽宁、陕西、河南、山西、山东等省份。酸枣仁首次载于《神农本草经》^[21],认为酸枣仁“养心、安神、敛汗,为之上品”。《本草纲目》记载:“酸枣仁^[22],甘而润,故熟用疗胆虚不得眠,烦渴虚汗之证;生用疗胆热好眠。皆足厥阴、少阳药也,今人专以为心家药,殊味此理。”指出酸枣仁不止单纯治疗失眠,需根据不同证型选择用法,且其与肝胆经络调节密切相关。《本草汇言》中提到酸枣仁可“敛气安神,荣筋养髓,和胃健脾”“均补五脏”。国医大师周仲瑛^[23]善用调肝养肝之法,以治患者失眠伴抑郁、焦虑;王雪东^[24]通过对国医大师韩明向治疗郁症经验分析,发现其中涉及中药189味,酸枣仁使用频次37次,常用治疗药对酸枣仁-合欢皮;《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》记载“虚烦虚劳不得眠,酸枣仁汤主之”,国医大师张磊^[25]运用炒酸枣仁养肝甘缓宁神治疗阴虚火旺脏躁;《药品化义》^[26]中记载酸枣仁养心、益肝、补血,宁心安神促使五脏安和,可治疗因心胆虚进而血少导致的“惊悸怔忡,恍惚多忘,虚汗烦渴”等症。

4 酸枣仁现代药理机制研究

通过对网络药理学、数据挖掘、药物成分和名老中医用药规律的深入研究发现,酸枣仁防治抑郁症的作用机制与调节HPA轴、单胺类神经递质表达,抗炎,促进BDNF表达等有关。目前已从酸枣仁中分离鉴定190余种化学成分,主要含黄酮、皂苷、生物碱及脂肪酸类^[27]。下文通过阅读大量临床及实验研究文献,归纳总结了酸枣仁的药理作用及其治疗脑小血管病伴抑郁的作用机制。

4.1 调节HPA轴

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴^[28]是维持机体内环境稳态、调控应激反应、参与糖脂代谢调节以及影响情绪与认知的核心神经内分泌调节系统。HPA轴亢进会增加促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的分泌^[29],导致血浆CRH水平升高,从而导致抑郁;皮质醇^[30]等压力激素在抑郁发生发展中起着重要作用;同型半胱氨酸升高^[31]可能导致内皮功能障碍、氧化应激和炎症从而导致CSVD,同时下丘脑-垂体-肾上腺轴激活,压力升高的情况下,可能导致抑郁;ALI HF^[32]研究表明高皮质醇血症与抑郁和血管损伤有关;凌佳等^[33]研究表明抑郁状态下大鼠体内HPA轴处于亢进状态,使肾上腺分泌促肾上腺皮质激素增多,透过血脑屏障进入脑内,通过抑制神经营养因子表达,诱导神经元凋亡和突触可塑性损伤。目前临床上使用糖皮质激素受体拮抗剂、促肾上腺皮质激素释放激素拮抗剂及SSRI^[16],

虽SSRI作用于5-羟色胺系统,但长期使用可调节HPA轴功能,抑制CRH的分泌,改善患者抑郁症状同时缓解睡眠障碍。中医学酸枣仁常用于治疗失眠、焦虑、抑郁,且疗效显著。WANG Z等^[34]研究表明复方枣仁胶囊(酸枣仁、左旋延胡索乙素)可通过调节神经递质、HPA轴、炎症因子、cAMP/CREB信号通路的代谢紊乱;崔妍等^[35]研究表明酸枣仁水提取物能够大鼠改善焦虑性抑郁大鼠的行为,保护大鼠海马神经元,通过HE染色检测海马神经细胞变性明显缓解,神经细胞排列紧密、细胞层次清晰,降低焦虑性抑郁大鼠炎症反应水平及调节HPA轴紊乱;程宏博等^[36]证明酸枣仁提取物影响小鼠HPA轴相关激素ACTH、CORT激素水平显著降低,提高小鼠丘脑组织中TPH2蛋白的表达,降低MAOA、SERT、Freud1蛋白的表达。临床中常使用酸枣仁配伍治疗焦虑、抑郁,组成疗效显著的名方,最常用为酸枣仁汤加减^[37],DONG YJ等^[38]发现改良酸枣仁汤可以通过下调下丘脑食欲素-A(Orexin-A)的表达,抑制下丘脑OX1R蛋白表达,缓解HPA轴过度激活,显著恢复小鼠HPA轴功能稳态;刘佳星等^[39]通过采用对氯苯丙氨酸(PCPA)诱导大鼠失眠模型,通过观察大鼠脑、肝组织病理变化证实,酸枣仁汤可显著提升HPA轴中PGD2水平,升高PCPA致失眠大鼠脑内5-HT、DA和GABA神经递质的水平,以及降低血清炎症因子IL-1 β 和TNF- α 水平。

4.2 调节单胺类神经递质表达

5-羟色胺^[40]是众多生理过程中必不可少的神经递质,如血小板聚集、疼痛、睡眠、食欲、肌肉收缩、情绪、强迫症等,在抑郁的病理生理学中具有主要作用。MDD单胺假说^[41]表明5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺协同影响情绪。多巴胺(DA)^[42]作为中枢神经系统的促醒物质,其神经元主要分布于下丘脑、黑质致密区及中脑腹侧被盖区,通过调控觉醒状态、躯体运动及内分泌功能在生理活动中发挥三重作用。酸枣仁所含黄酮类成分通过多靶点调节5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和 γ -氨基丁酸(GABA)等神经递质的水平,从而实现镇静催眠与抗抑郁作用^[43];酸枣仁总皂苷^[44]通过降低抑郁小鼠脑内MAO-A和MAO-B的活性,降低脑内单胺氧化酶活性,增加脑内单胺类神经递质5-HT含量等多途径协同机制,发挥改善抑郁症状作用;酸枣仁醇提取物^[36]调节5-HT合成代谢过程,低、中、高剂量组小鼠血清中5-HT含量显著升高;丁婉婷^[45]研究表明酸枣仁冻干粉干预后大鼠基底节前脑内伏隔核区域中单胺类神经递质含量(5-HT、DA)呈昼间上升、夜间下降变化;王文凯等^[46]通过研究发现联合运用生酸枣仁、炒酸枣仁能提升单胺类神经递质DA的含量改善小鼠抑郁症状;杨婷婷等^[47]证实高浓度酸枣仁汤含药血清增加NG2细胞5-HT、GABA和谷氨酸(glutamic acid, Glu)神经递质受体表达;LI L等^[48]建立慢性不可预测刺激抑郁模型,测量小鼠海马和前额叶皮质中单胺类神经递质的水平NE、DA和5-HT的含量增加,证实酸枣仁中的皂苷和生

物碱在改善抑郁小鼠行为方面表现出协同作用。还能接收神经元突触输入形成兴奋或抑制性的突触联系并相互作用,在CNS信息传递和神经元活动的调节中发挥重要作用。

4.3 抗炎作用

炎症因子通过血脑屏障渗透到脑部血液循环,引起脑中免疫细胞和神经元应答,诱发神经元凋亡引发CSVD发生,炎症参与脑白质病变的发生发展^[49]。炎症因子的水平异常升高,会进而加剧抑郁症状^[50]。炎症细胞因子的释放可能会导致神经内分泌和免疫系统功能障碍,并诱发MDD^[51]。贺鹏等^[52]研究观察到炎症介质的持续增加和抗炎细胞因子的减少可能会加剧微小血管细胞外基质重塑、小血管壁增厚及动脉硬化,使血流速度减慢,加剧血栓的形成,最终导致腔隙性脑梗死发生;ROMAN-PENA等^[53]发现炎症可使血管脆性增加,血脑屏障受损,血管壁及周围淀粉样物质沉积,血管及周围组织炎症纤维化,血管壁扩张迂曲等原因均可致血管周围间隙堵塞,间隙内组织间液滞留,张力增高,体积增大;核转录因子- κ B(NF- κ B)^[54]可激活NO合酶,增加其合成并抑制海马神经发生,从而导致神经退行性病变,影响中枢神经系统,与MDD发生发展密切相关。酸枣仁汤可介导神经炎症抑制效应,显著减轻睡眠剥夺大鼠模型的海马神经损伤^[55];YANG Z等^[56]研究表明酸枣仁皂苷能显著降低慢性不可预知温和应激抑郁模型小鼠的TNF- α 和IL-4、6、10等炎症细胞因子的释放水平;LI HT等^[57]研究表明酸枣仁皂苷A摄入增加了BDNF、Trk B、CREB蛋白表达水平,抑制炎症,从而提高了海马细胞的活力;张睿^[58]采用酸枣仁皂苷A(Ju A)干预脂多糖(LPS)诱导的小胶质细胞(BV-2)神经炎症模型,发现Ju A发挥抗炎作用,其通过下调LPS诱导的TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子的基因转录水平,同时抑制COX-2和iNOS蛋白的表达;有研究证实^[36],酸枣仁提取物可降低CUMS小鼠丘脑组织中NLRP3、GSDMD、ASC、Caspase-3和Caspase-8蛋白的表达,升高HO1、NRF2蛋白的表达,从而缓解炎症反应及氧化应激损伤。田旭升等^[59]实验研究表明酸枣仁汤所含的皂苷类活性成分具有显著抗抑郁作用,下调抑郁模型大鼠海马促炎细胞因子表达水平,进而减少海马神经元细胞的凋亡,发挥神经保护效应;吴江等^[60]研究表明酸枣仁汤能显著降低血清中的IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子表达水平。

4.4 促进BDNF表达

BDNF^[61]是一类生长因子,是神经系统生长的关键信号分子,在中枢和外周神经系统中调节神经的生存、发育、功能和可塑性,在脑卒中、血管性痴呆、精神分裂症等中枢神经系统疾病可见BDNF水平降低^[62]。陈妙等^[63]研究发现CSVD早期认知功能降低与BDNF水平不足有关,且与病情严重程度相关;JIANG P等^[64]研究发现,BDNF表达水平降低会引起海马、皮质神经元发生形态及功能上的改变而参与抑郁症的发生发展;LI Y等^[65]研究证

实上调BDNF表达水平对脑损伤起到关键的保护作用;杨旭等^[66]通过研究证明酸枣仁总黄酮可显著提高BDNF,下调Glu;金阳等^[67]发现生酸枣仁能增加BDNF的转录和表达水平;有研究证实,酸枣仁皂苷^[47,68]能够通过上调cAMP/CREB/BDNF信号通路活性,20%和30%酸枣仁汤含药血清均能增加NG2细胞IL-1 β 、TNF- α 和BDNF mRNA和蛋白的表达;TOMOHIRO UMEDA等^[69]研究发现酸枣仁的直接粉碎粉末能够增加参与修复受损神经细胞的BDNF的表达并促进神经新生,改善认知功能及预防痴呆症,使大脑年轻化的作用;田旭升等^[59]研究发现以酸枣仁为君药的酸枣仁汤显著提高抑郁模型大鼠的脑内BDNF表达。

5 小结与展望

综上所述,酸枣仁为一味良药,具有显著的疗效,特别是在治疗抑郁、失眠等,突显了中医的特点。CSVDD的发病机制复杂多样,目前其确切机制仍未完全阐明,需开展更深入地研究以揭示其内在病理机制。根据现代药理学研究,酸枣仁用于治疗CSVDD的有效成分主要涵盖三萜皂苷类、黄酮类、生物碱类及脂肪酸类等。现有文献调研显示,其中酸枣仁皂苷A和皂苷B的药理学研究较为深入,作用机制也得到较多验证,相关实验与临床研究在抑郁症领域积累了丰富证据。然而,针对CSVDD的研究仍存在明显不足,亟待开展更多实验研究以深化认识。中医药现代化发展前景广阔,可通过将酸枣仁及其相关的经典抗抑郁药配伍处方转化为中成药制剂,增加脑小血管病并发抑郁症患者的药物选择范围。在未来的研究方面,应立足中医药整体观理论框架,重点探索不同炮制方法对其有效成分对酸枣仁的影响,以及不同用量时酸枣仁所发挥的作用有何不同,同时,需要做更多的临床研究,以进一步证实酸枣仁与炮制品、不同中药组成药对所发挥的治疗效果有何不同,以寻找最佳使用剂量及药对的选择,以期为临床提供更加准确的用药方案,使酸枣仁更广泛运用于临床。

参考文献

[1] WARDLAW JM, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(7): 684-696.

[2] 胡文立,杨磊,李隰婷,等. 中国脑小血管病诊治专家共识2021[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(7): 716-726.

[3] MISQUITTA K, DADAR M, COLLINS DL, et al. White matter hyperintensities and neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102367.

[4] RENSMA SP, VAN SLOTEN TT, LAUNER LJ, et al. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 164-173.

[5] KALIM HA, HUSSAIN T, COLON M, et al. Cerebrovascular disease and late-life depression: a scoping review[J]. *Cureus*, 2025, 17(1): e77594.

[6] WANG IC, BUFFINGTON SA, SALAS R. Microbiota-gut-brain axis in psychiatry: focus on depressive disorders[J]. *Curr Epidemiol Rep*, 2024, 11(4): 222-232.

[7] XU Y Q, GOU Y H, YUAN J J, et al. Peripheral blood inflammatory cytokine factors expressions are associated with response to acupuncture therapy in postpartum depression patients[J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 5189-5203.

[8] HARUWAKA K, IKEGAMI A, TACHIBANA Y, et al. Dual microglia effects on blood brain barrier permeability induced by systemic inflammation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5816.

[9] POGGESI A, PASI M, PESCHINI F, et al. Circulating biologic markers of endothelial dysfunction in cerebral small vessel disease: a review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(1): 72-94.

[10] THAPAR A, EYRE O, PATEL V, et al. Depression in young people[J]. *Lancet*, 2022, 400(10352): 617-631.

[11] DREVETS WC, WITTENBERG GM, BULLMORE ET, et al. Immune targets for therapeutic development in depression: towards precision medicine[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(3): 224-244.

[12] 畅洪昇,段晓华,梁吉春,等. 中医郁证学说源流探析[J]. *北京中医药大学学报*, 2011, 34(10): 653-658, 661.

[13] 王萌,周永学. 中医郁病理论的源流与发展[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(4): 1878-1881.

[14] 韦桂英. 通腑降逆法治疗中风病浅识[J]. *湖南中医杂志*, 1986, 2(4): 15-17.

[15] KAVIRAJAN H, SCHNEIDER LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 782-792.

[16] 过伟峰,曹晓岚,盛蕾,等. 抑郁症中西医结合诊疗专家共识[J]. *中国中西医结合杂志*, 2020, 40(2): 141-148.

[17] 杨敏,杨东东,肖文. 中西医结合治疗抑郁症的Meta评价[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(22): 2006-2009.

[18] JUANG HT, CHEN PC, CHIEN KL. Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a national representative cohort study[J]. *BMC Neurol*, 2015, 15: 86.

[19] DA X L, YUE L F, LI X J, et al. Potential therapeutic effect and methods of traditional Chinese medicine on COVID-19-induced depression: a review[J]. *Anat Rec*, 2021, 304(11): 2566-2578.

[20] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 140-141.

[21] 吴立明. 酸枣仁古今谈[J]. *山东中医杂志*, 2005, 24(4): 240-241.

[22] 林艳华. 《本草纲目·百病主治药》不眠药物的文献研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.

[23] 赵惠,王志英,周仲璞. 周仲璞经方合用治疗疑难病案摘萃[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(11): 2781-2782.

[24] 王雪东,侯志峰,韩明向,等. 国医大师韩明向辨治郁证的经验研究[J]. *中医药临床杂志*, 2024, 36(7): 1299-1304.

[25] 桑海艳. 国医大师张磊运用眠安汤治疗神志病症经验介绍[J]. *新中医*, 2021, 53(4): 217-219.

[26] 贾所学,卢星,李绍林,等. 药品化义[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 49.

[27] 刘世军,唐志书,崔春利,等. 酸枣仁化学成分的研究进展[J]. *西部中医药*, 2016, 29(9): 143-146.

[28] MILLER WL. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: a brief history[J]. *Horm Res Paediatr*, 2018, 89(4): 212-223.

[29] 果嘉,赵伟鸿,樊紫周,等. 甘草总黄酮抗抑郁作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(6): 59-62.

[30] XIE X X, SHEN Q C, MA L Y, et al. Chronic corticosterone-induced depression mediates premature aging in rats[J]. *J Affect Disord*, 2018, 229: 254-261.

[31] ZHOU Q H, WANG H L, ZHOU X L, et al. Efficacy and safety

- of suanzaoren decoction for chronic insomnia disorder in adults: study protocol for randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled trial [J]. *BMJ open*, 2017, 7 (4): e014280.
- [32] ALI HF, FAST L, KHALIL A, et al. White matter hyperintensities are an independent predictor of cognitive decline 3 years following first-ever stroke—results from the PROSCIS-B study [J]. *J Neurol*, 2023, 270 (3): 1637–1646.
- [33] 凌佳, 吴梦瑶, 杨琴, 等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱对焦虑性抑郁模型大鼠海马结构的影响 [J]. *基础医学与临床*, 2018, 38 (9): 1231–1238.
- [34] WANG Z K, LI D T, CHEN M, et al. A comprehensive study on the regulation of Compound Zaoren Granules on cAMP/CREB signaling pathway and metabolic disorder in CUMS-PCPA induced insomnia rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118401.
- [35] 崔妍, 王若男, 吴九如, 等. 酸枣仁和合欢花水提取物对焦虑性抑郁模型大鼠HPA轴及炎症因子的影响 [J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2019, 45 (3): 539–545.
- [36] 程宏博, 刘献, 尚慧莹, 等. 酸枣仁提取物对慢性不可预知温和应激致抑郁失眠小鼠的治疗作用研究 [J]. *中国中药杂志*, 2025, 50 (7): 1817–1829.
- [37] 崔希鹏, 董宏利. 酸枣仁汤研究进展 [J]. *中国医学创新*, 2022, 19 (36): 179–182.
- [38] DONG Y J, JIANG N H, ZHAN L H, et al. Soporific effect of modified Suanzaoren Decoction on mice models of insomnia by regulating Orexin-A and HPA axis homeostasis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112141.
- [39] 刘佳星, 李佳涵, 杜晨晖, 等. 经典名方酸枣仁汤对PCPA致失眠大鼠的血清代谢组学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (6): 1632–1641.
- [40] BHATT S, DEVADOSS T, MANJULA SN, et al. 5-HT₃ receptor antagonism a potential therapeutic approach for the treatment of depression and other disorders [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19 (9): 1545–1559.
- [41] QIAN H, SHU C, XIAO L, et al. Histamine and histamine receptors: Roles in major depressive disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 825591.
- [42] BANDRES-CIGA S, DIEZ-FAIREN M, KIM JJ, et al. Genetics of Parkinson's disease: an introspection of its journey towards precision medicine [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 137: 104782.
- [43] LIU J, ZHAI W M, YANG Y X, et al. GABA and 5-HT systems are implicated in the anxiolytic-like effect of spinosin in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2015, 128: 41–49.
- [44] 任利妍. 酸枣仁总皂苷质量控制方法及抗抑郁作用机制的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- [45] 丁婉婷. 基于伏隔核单胺类神经递质变化的酸枣仁改善睡眠作用机制的研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- [46] 王文凯, 张贺, 李廷利. 生、炒酸枣仁相伍对慢性应激抑郁症小鼠DA系统作用机制研究 [J]. *中医药学报*, 2017, 45 (1): 21–24.
- [47] 杨婷婷, 王慧, 石鹏, 等. cAMP/Epac/Rap1 信号通路调控NG2细胞分泌IL-1 β 、TNF- α 、BDNF及酸枣仁皂苷A的作用研究 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58 (2): 265–270.
- [48] LI L, SONG W, CHANG Q Q, et al. The synergistic antidepressant effect: compatibility of alkaloids with saponins from *Ziziphi spinosae semen* [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 5755980.
- [49] 王梦婷, 张作慧, 陈钧, 等. 系统性免疫炎症指数与脑小血管病的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39 (12): 1065–1069.
- [50] 吕瑞龙, 窦芬瑜, 柴梦娜, 等. 柴芍疏肝调神方抗抑郁物质基础及机制研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2025, 27 (10): 98–103.
- [51] CATENA-DELL'OSSO M, BELLANTUONO C, CONSOLI G, et al. Inflammatory and neurodegenerative pathways in depression: a new avenue for antidepressant development? [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18 (2): 245–255.
- [52] 贺鹏, 李华. 腔隙性脑梗死血清炎症因子及凝血功能变化及与外周动脉弹性关系 [J]. *贵州医药*, 2023, 47 (7): 1082–1084.
- [53] ROMAN-PENA P, GONZALEZ-GOMEZ L, SANTIN-AMO JM, et al. Stenosis of the aqueduct of sylvius and dilatation of Virchow-robin spaces [J]. *Rev Neurol*, 2016, 63 (1): 42–43.
- [54] KOO JW, RUSSO SJ, FERGUSON D, et al. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107 (6): 2669–2674.
- [55] 吴东南, 刘玲, 郭丽珍, 等. 酸枣仁汤抑制神经炎症减轻睡眠剥夺大鼠海马神经损伤的研究 [J]. *湖北中医药大学学报*, 2021, 23 (1): 10–14.
- [56] YANG Z, CAI W J, CHEN Y T, et al. Jujuboside B reverse CUMS-promoted tumor progression via blocking PI3K/Akt and MAPK/ERK and dephosphorylating CREB signaling [J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 5211368.
- [57] LI H T, LI J N, ZHANG T, et al. Antidepressant effect of Jujuboside A on corticosterone-induced depression in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 620: 56–62.
- [58] 张睿. 酸枣仁皂苷A对脂多糖诱导小胶质细胞炎症发生的作用机制及神经保护作用 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2018.
- [59] 田旭升, 李欣, 王珑, 等. 酸枣仁汤对抑郁模型大鼠海马 β -catenin表达影响的实验研究 [J]. *中医药信息*, 2017, 34 (1): 52–54.
- [60] 吴江, 韩瑞, 赵妮, 等. 基于液质联用代谢组学技术的酸枣仁汤抗抑郁作用机制研究 [J]. *药科学报*, 2023, 58 (7): 1952–1962.
- [61] SINISCALCO D, GIORDANO C, ROSSI F, et al. Role of neurotrophins in neuropathic pain [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2011, 9 (4): 523–529.
- [62] 朱军, 肖文焕, 曹月梅. 血清脑源性神经营养因子及C反应蛋白水平与精神分裂症患者认知功能的关系 [J]. *临床精神医学杂志*, 2020, 30 (5): 320.
- [63] 陈妙, 周荣, 黄祖秀, 等. 脑源性神经营养因子和胰岛素样生长因子-1水平与脑小血管病所致认知功能障碍的关系 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2022, 32 (21): 2623–2626, 2631.
- [64] JIANG P, DANG R L, LI H D, et al. The impacts of swimming exercise on hippocampal expression of neurotrophic factors in rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 729827.
- [65] LI Y, XIANG L L, WANG C, et al. Protection against acute cerebral ischemia/reperfusion injury by Leonuri Herba Total Alkali via modulation of BDNF-TrkB-PI3K/Akt signaling pathway in rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111021.
- [66] 杨旭. 酸枣仁黄酮质量控制方法及其配伍发挥解郁安神功效的作用机制研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [67] 金阳, 朱海玲, 宋丹彤, 等. 生酸枣仁拮抗条件性恐惧致焦虑大鼠作用及作用机制研究 [J]. *时珍国医国药*, 2024, 35 (2): 265–270.
- [68] 袁健华, 顾鸣鸣, 袁育红. 酸枣仁皂苷对失眠模型大鼠的干预作用及对cAMP/CREB/BDNF和PI3K/Akt通路的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2024, 30 (3): 229–232.
- [69] UMEDA T, SAKAI A, UEKADO R, et al. Simply crushed ziziphi spinosi Semen prevents neurodegenerative diseases and reverses age-related cognitive decline in mice [J]. *eLife*, 2025, 13: RP100737.